静脈うつ血の腎機能に及ぼす影響にかんする研究

第2編 慢性静脈うつ血の影響

神戸大学医学部第一内科学教室（指導 友松達彌教授）

松 本 越 生

STUDIES ON RENAL FUNCTIONS DURING VENOUS OCCLUSION PART II. LONG TERM EFFECT OF VENOUS OCCLUSION

Etsuo MATSUMOTO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kobe University

(Director: Prof. Tatsuya Tomomatsu)

著者は先の実験で急性静脈うつ血の腎血行動態および腎機能に及ぼす影響を観察した。

結果、うつ血により末梢静脈圧は上昇し、心拍出量は軽度減少を示すが、腎静脈流量、尿量および尿中Na排泄量はさらに高度の減少を示す。この減少傾向は腎血行動態に対する血行力学的な因子以外に、静脈圧上昇によつて惹起される交感神経緊張の結果によるものと考えている。

これら静脈うつ血の長期影響を観察する目的で成犬を用いて大静脈系各部位に狭窄を施して飼育し、途次食塩水負荷試験を行ない腎機能に及ぼす影響を観察した。

実験方法

体重8～13kgの成犬を用い、前編と同様の方法で麻酔後つぎのような静脈狭窄を施した。狭窄部位は前報において狭窄を施したと同一部位について行なつた。すなわち、

上大静脈	3例
胸腔内下大静脈	6例
腹部下大静脈で腎静脈分枝部の直上部	2例
腹部下大静脈で腎静脈分枝部の直下部	3例

上大静脈および胸腔内下大静脈狭窄の際は、犬を左側臥位に固定、閉鎖循環麻酔下に右第4あるいは第5肋間にて開胸、目的静脈周囲を剝離し幅約2cmのビニールテープを静脈周囲に巻き、その

両端より細いエナメル線を脊椎の横を通して背面に固定し狭窄程度を体外より調節し得るようにした。

腹部下大静脈での狭窄は腹部正中切開を行なつて目的静脈を剝離、同様の方法で狭窄を行なつた。

胸腔内下大静脈狭窄犬のうち、1例については一側腎神経切除を、2例については両側腎神経切除を前報で述べたと同様の方法で行ない、しかる後に静脈狭窄を行ない比較検討した。

上記の狭窄を施行後、狭窄犬を一定食餌で飼育し、狭窄の長期影響を観察するため、術前および術後10～20日目、40～60日目、100～220日目に末梢静脈圧、腎クリアランス、体重、腹水について観察した。

食塩水負荷試験は、正常イヌおよび慢性狭窄犬について行なつた。すなわち1%の食塩水50cc/kgを20分間に点滴静注し、その前および点滴終了後より4時間目まで20分間隔にて分画採尿し、尿量、尿中Na、K濃度および排泄量、尿中Na/K比、血中NaおよびK濃度を測定した。さらに1週間後予めregitine 1 mg/kgを静脈内に投与後、同様食塩水負荷試験を行ない比較検討した。

結 果

I) 慢性静脈狭窄の腎機能に及ぼす影響

Fig. 1. Renal clearance in normal dogs and dogs subjected with chronic venous occlusion.

Fig. 2. Renal clearance in chronic venous obstruction in thoracic interior vena cava of dog No. 29.

術前健常犬18頭における腎クリアランス値は体重10kg当に補正し, RPF 146 ± 27.6 cc/min, GFR 36.3 ± 17.2 cc/min, FF 0.247 ± 0.081 であった (Fig. 1).

a. 胸腔内下大静脈狭窄犬

この部位における狭窄はその影響が最も大きく末梢静脈圧の上昇, 体重の増加, 腎機能の低下に伴ない, 全例において腹水の貯留を認めた。

Fig. 2 は慢性胸腔内上大静脈狭窄犬の1例で, 諸検査は術後11日目および140日目に行なつた。末梢静脈圧は術後直ちに90mmHgより235

Fig. 3. Renal clearance in chronic venous obstruction in abdominal vena cava above renal vein of dog No. 8.

mmHgに上昇し, 140日目には300mmHgとなお高値を持続している。この末梢静脈圧の上昇とともに術後7日目にはすでに腹水の貯留を認め, 日を追つて増加する傾向にあり, 20日目には下肢に浮腫を認めるようになった。従つて体重は術前12kgより13.8kgと増加している。

RPFは144.0cc/minより75.0cc/minと著明に減少し, 140日目にてなお82.0cc/minと低値を示している。GFRは多少増加の傾向を示す。従つてFFは上昇を示す。

b. 腹部下大静脈狭窄犬

腹部下大静脈で腎静脈分枝部より上部で狭窄を施し長期飼育した際の変化はFig. 3の如くである。末梢静脈圧は直ちに70mmHgより195mmHgと上昇し術後43日目なお高値を示している。RPFは術後20日目, 117.0cc/minより71.3cc/minと低下, GFRは上昇する傾向にある。体重は腹水の貯留は認められなかつたが増加している。

腹部下大静脈で, 腎静脈分枝部直下部にて狭窄を施した際の影響はFig. 4の如くである。末梢静脈圧は術後直ちに上昇し, 術後68日目には180mmHgと高値を示すが, 190日目には90mmHgとほぼ前値にまで復している。RPFは術後34

Fig. 4. Renal clearance in chronic venous obstruction in abdominal vena cava below renal vein of dog No. 2.

Fig. 5. Renal clearance in chronic venous obstruction in superior vena cava of dog No. 20.

日目に一旦減少傾向を示したが、術後68日目および190日目には前値に復している。GFRも術後を時増加するが術後68日目以降前値に復する傾向一示している。

この例については腹水の貯留は全くなく、体重の変動もみられなかった。

c. 上大静脈狭窄

Fig. 5 に示す如く、頸静脈圧は術後23日目 190

Fig. 6. Renal clearance in chronic venous obstruction in thoracic inferior vena cava of bilateral denervated dog No. 10.

mmH₂Oと高値を示すが、170日目には120mmH₂Oと軽度下降した。RPFは術前137.0cc/minより術後23日目には126.0cc/minと軽度低下、術後170日目には89.5cc/minとなお減少を示している。GFRは上昇傾向にある。この例については腹水の貯留は全く認められず、体重の増加も全くなかった。

1) 両側腎神経切除後、胸腔内下大静脈狭窄犬

両側腎神経を切除後胸腔内下大静脈を狭窄し飼育、影響を観察すると、末梢静脈圧の上昇は腎神経健常例と全く同様であるが、静脈狭窄の腎機能に及ぼす影響は比較的軽度でRPFは術後16日目には術前125cc/minより94.0cc/minに、GFRおよびFFは大きな変動を示さなかった。また腹水貯留も軽度に認められるに過ぎなかった (Fig. 6)。

Ⅱ) 食塩水負荷試験

食塩水の負荷は、健常犬を対称とし胸部下大静脈狭窄犬、上大静脈狭窄犬、腹部下大静脈狭窄犬および、一側腎神経切除後胸部下大部脈狭窄犬について行なった。

a. 健常犬における反応はFig. 7 に示す如くで

Fig. 7. Salt solution loading test on normal animal (left) and intrathoracic inferior vena caval occlusion (right) before and after administration of regitine.

ある。負荷後の尿排泄は20～40分後に最大でその後徐々に減少する。尿中Na排泄量およびNa/K比は負荷後40分で最高に達し、150分後には前値に戻る。血清のNa・K値には著明な変化は認められなかった。健常犬についてさらに1週間後、regitine 1 mg/kg静注後、同様食塩水負荷試験を施行したが、尿排泄量、尿中Na排泄量、Na/K比は軽度低下し、最高排泄時間が約40分おくらせて認められた。

b. 胸部下大静脈狭窄犬における反応

狭窄後15日目に食塩水負荷試験を行なった(Fig. 7)。負荷後の尿排泄量および尿中Na排泄量は著明に減少しNa/K比も極めて低値を示している。またその最高排泄時間も40～60分と延長し、regitineを投与し交感神経末端をブロックしても排泄量の増加は認められない。

c. 腹部下大静脈狭窄犬における反応

狭窄後67日目に食塩水負荷試験を行なった(Fig. 8)。負荷後尿量および尿中Na排泄量は健常イヌの反応とほぼ同程度の値を示したが、その最高排泄時間が40～60分と延長を示した。

Regitineを投与後、同様食塩水負荷試験を行なうと、上記最高排泄時間の延長は20～40分と健常犬の反応と同様に復した。

d. 上大静脈狭窄犬における反応

上大静脈狭窄犬については術後39日目に食塩水

Fig. 8. Salt solution loading test on dog subjected to abdominal vena caval occlusion (left) and on the with superior vena caval occlusion (right) before and after administration of regitine.

Fig. 9. Salt solution loading test on the dog subjected to unilateral denervation of kidney before (left) and after (right) thoracic inferior vena caval occlusion.

負荷試験を行なった (Fig. 8)。

負荷後の最高排泄時間は40～60分と多少の延長を示すに過ぎないが、尿量および尿中Na排泄量は健常犬の反応に比しかなり低値を示している。Na/K比は著しい差は認められない。1週間後regitineを投与後同様食塩水負荷試験を行なった。最高排泄時間は60～80分とおくらせたが、尿量および尿中Na排泄量は健常犬における反応と同様増加し高値を示した。

e. 一側腎神経切除犬における反応

一側腎神経切除後2週間飼育し、食塩水負荷試験を行ない、神経切除側と神経健常側とについて比較を試みた(Fig. 9)。最高排泄時間は20~40分で差は認められないが、尿量および尿中Na排泄量は著しい差を認め神経切除腎において高値を示す。Na/K比も同様である。

この一側腎神経切除犬に胸部下大静脈狭窄を行ない飼育、狭窄後25日目に再び食塩水負荷試験を行なった。

神経切除腎では、尿量および尿中Na排泄量は軽度減少を認めるが、最高排泄時間の延長は全く認められない。神経健常腎では最高排泄時間は著明に延長しており、尿量および尿中Na排泄量も低値を示している。

考 案

著者は第1編において、急性静脈うっ血の腎機能に及ぼす影響について、腎機能低下が単に血行力学的な因子による影響以外に交感神経緊張の関与があることを証明して来た。

この第2編においては長期持続せる静脈うっ血が腎機能に及ぼす影響を観察するために慢性静脈狭窄犬を作製飼育し、腎機能の変化を、腎クリアランス、水およびNa排泄の面より検討した。

慢性静脈うっ血にかんする実験的研究は数少ないがDavis¹⁾はうっ血性心不全犬を作製し主としてhumoral factorの面から腎機能低下の機構を論じている。著者は本編において前編にひきつづき神経性因子の関与について検討して来た。

慢性実験においても、急性実験と同様最も大きな影響を受けるのは胸部内下大静脈狭窄である。術後1週間、末梢静脈圧の上昇とともにすでに腹水の貯溜を認め、腎クリアランス値とくにRPFは著明に変化し、前値の約 $\frac{1}{2}$ に減少している。狭窄後15日目に死亡した実験イヌでは腹水の貯溜とともに、脱毛、皮膚の栄養障害を来し、死後剖検にて著明な肝腫脹を認め、約2500ccの腹水の貯溜をみた。

上大静脈狭窄犬あるいは腹部下大静脈で腎静脈分枝部より下部での狭窄犬では腎機能に及ぼす影

響は少なく、特に後者の場合には術後徐々に腹壁静脈の怒張が認められ副血行路の発達があるものと考えられる。静脈圧、腎クリアランス値も術後190日目にはほぼ前値に復している結果よりうなずける。

Barger²⁾は実験的に三尖弁閉鎖不全犬を作製飼育し、一側腎動脈内に交感神経遮断薬dibenzilineを注入し、RPFの増加とNa排泄量の増加とを認めている。

胸腔内下大静脈狭窄犬において食塩水負荷後の水およびNa排泄量は著明に減少しており、静脈うっ血が腎尿細管における水およびNaの再吸収亢進を惹起していると考えられる。交感神経遮断薬regitine投与後の食塩水負荷試験では軽度ながら改善効果を認めている。また腎静脈にうっ血を認めない上大静脈狭窄犬においてregitine投与後食塩水負荷試験を行ない、遅延および減少していた水およびNa排泄の正常化を認めている。すなわち腎静脈にうっ血を認めない上大静脈うっ血が交感神経系を介して腎尿細管における水およびNaの再吸収亢進を惹起していると考えられる。さらに一側腎神経切除犬に慢性胸腔内下大静脈狭窄を施した際、神経切除腎における食塩水負荷試験では、水およびNa排泄の遅延、減少は軽微であつた。

健常腎においてはある程度の交感神経緊張が存在していることはすでに知られている。临床上、心不全が進んで来ると、この交感神経緊張が高まり腎機能障害を惹起せしめる。この交感神経緊張は心不全の初期より起こり、これは心不全患者の尿中カテコールアミン量の増加より計り知られ³⁾、水およびNaの再吸収亢進に大きな意義を有していると考えられる。

Davis⁴⁾⁵⁾によれば実験的心不全犬の副腎静脈血中にNa retaining factorであるaldosteroneの増量を証明し、尿細管におけるNa再吸収亢進に関与する因子としての役割を強調している。本実験においても胸腔内下大静脈狭窄犬に抗アルドステロン薬を投与後食塩水負荷試験を行ない、水およびNa排泄の増加を認めてhumoral factorの関与も認め

られた。

小 括

うつ血性心不全時の腎機能を観察する目的で成犬を用い、大静脈系各部位に狭窄を施し長期飼育し、体重、静脈圧、腎クリアランス諸値、食塩水負荷試験による水およびNa排泄量を観察し特に交感神経性因子の関与について検討した。

1) 胸腔内下大静脈狭窄犬では、末梢静脈の上昇とともに体重の増加、腹水の貯溜が認められ、RBFは低下しFFは上昇、食塩水負荷後の水およびNa排泄は著明に減少した。この傾向は、上大静脈狭窄犬、腹部下大静脈狭窄犬においても軽度ながらみられた。

2) 交感神経遮断薬regitine投与後食塩水負荷

試験を行なうと、遅延減少していた水およびNa排泄が改善された。

3) 一側腎神経切除後胸腔内下大静脈うつ血を生ぜしめ長期飼育、食塩水負荷試験を行なったが、腎神経切除側は健常側に比し水およびNa排泄は正常反応に類似し、静脈うつ血が腎機能に及ぼす因子として交感神経緊張の存在が認められた。

文 献

- 1) Davis, J.O.: Am. J. Med., 29: 486, 1960.
- 2) Barger, A.C., Liebowitz, M.R., and Muld-
wney, F.P.: J. chronic Dis., 9: 571, 1959.
- 3) Tomomatsu, T. et al.: Jap. Heart J, 4: 13,
1963.
- 4) Davis, J.O.: J. clin. Invest., 37:
1783, 1958.
- 5) Davis, J.O.: J. clin. Invest.,
40: 1466, 1961.